



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 894.374

Classif. Internat.: C07D/A 61K

Mis en lecture le: 14-03-1983

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 13 septembre 1982, à 14 h. 00
au Service de la Propriété industrielle;*

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : SANDOZ S.A.
Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle (Suisse)

élisant domicile chez Sandoz S.A., chaussée de Haecht 226,
1030 Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Nouveaux dérivés tricycliques de la quinazo-
linone, leur préparation et médicaments contenant ces
dérivés,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 16 septembre 1981,
n°s 302.483, 302.484 et 302.486 au nom de G.E. Hardtmann
et W.J. Houlihan et le 16 septembre 1981, n° 302.485
au nom de G.E. Hardtmann dont elle est l'ayant cause.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 14 mars 1983

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

004374

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé a l'appui d'une demande
de

BREVET D'INVENTION

formée par

SANDOZ S.A.

pour

Nouveaux dérivés tricycliques de la quinazolinone, leur
préparation et médicaments contenant ces dérivés.

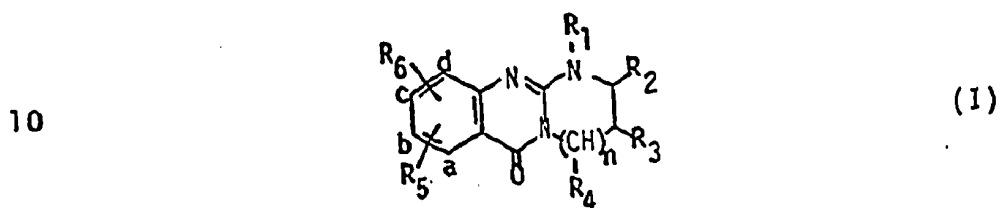
Invention de: Goetz E. Hardtmann et
William Joseph Houlihan

Revendication des priorités des demandes de brevets déposées
aux Etats-Unis d'Amérique sous les n° 302 483, 302 484 et
302 486 le 16 septembre 1981 aux noms de Goetz E. Hardtmann
et William J. Houlihan et n° 302 485 le 16 septembre 1981
au nom de Goetz E. Hardtmann.

Case: 600-6904/X

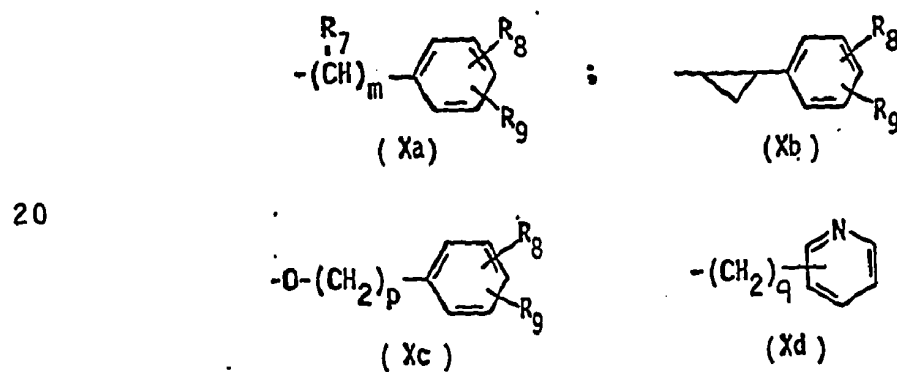
La présente invention a pour objet des nouveaux dérivés tricycliques de la quinazolinone, leur préparation et leur utilisation en thérapeutique comme médicaments.

L'invention concerne plus particulièrement les dérivés tricycliques de la quinazolinone répondant à la formule I



dans laquelle

a) R_1 représente un groupe répondant à l'une des formules Xa à Xd suivantes :



25 dans lesquelles
m signifie 0, 1, 2, 3 ou 4,

- p signifie 1 ou 2,
q signifie 0, 1, ou 2,
R₇ représente l'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle,
5. R₈ représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃,
R₉ représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, trifluorométhyle ou nitro,
10 R₂, R₃ et R₄ représentent chacun, indépendamment les uns des autres, l'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle,
R₅ représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, trifluorométhyle ou nitro,
15 R₆ représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃, et
n signifie 0 ou 1,
l'un au moins des symboles R₂, R₃ et R₄ devant signifier l'hydrogène, ou
20 b) R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₈ non substitué ou substitué par 1, 2 ou 3 atomes de fluor situés sur un atome de carbone autre que l'atome de carbone α,
R₅ est situé sur le sommet b et représente le
25 fluor, le chlore ou un groupe trifluorométhyle,
n signifie 0 ou 1, et
R₂, R₃, R₄ et R₆ représentent l'hydrogène,
R₁ devant avoir une signification autre qu'un groupe méthyle lorsque R₅ signifie le chlore et n
30 signifie 1, ou
c) R₁ représente un groupe alcényle en C₃-C₆, alcynyle en C₃-C₆, cycloalkyle en C₃-C₈, norbornyle ou cycloalkylalkyle dont le reste cycloalkyle est

- en C_3-C_7 et le reste alkyle en C_1-C_3 ,
 R_2 , R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment
 les uns des autres, l'hydrogène ou un groupe
 méthyle ou éthyle,
 5 R_5 est situé sur le sommet b et représente un
 halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ou tri-
 fluorométhyle,
 R_6 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe
 alkyle en C_1-C_3 , et
 10 n signifie 0 ou 1,
 sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addi-
 tion d'acide.

Sauf indication contraire, les halogènes
 ont un poids atomique de 18 à 80. Les groupes alkyle
 15 peuvent être à chaîne linéaire ou ramifiée. Lorsque
 m signifie 2, les deux substituants R_7 peuvent signifier,
 indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un
 groupe méthyle ou éthyle.

Les composés de formule I possèdent des
 20 propriétés pharmacologiques, en particulier une
 activité sur le système nerveux central comme il res-
 sort :

- de leur capacité de réduire chez le rat, à
 des doses comprises entre 1 et 20 mg/kg, les situations
 25 conflictuelles dans l'essai de conflit de Geller selon
 la méthode décrite par I. Geller dans Psychopharmacolo-
 gia, Vol. 1, pages 421-492 (1960). (Essai A).

- de la mesure de l'affinité aux sites de liaison
 du flunitrazépam effectuée de manière analogue à la méthode
 30 décrite par Chang et Snyder dans Eur. J. Pharmacol. 48,
 213 (1978) légèrement modifiée comme suit (Essai B):

On homogénéise du cortex de cerveau frais de veau dans 19 fois son volume de tampon Tris, HCl (pH 7,4) en utilisant un appareil Brinkman Polytron PT 20 et on centrifuge à 50.000 g pendant 10 minutes. On congèle le culot de centrifugation à -20° et on le remet en suspension dans 400 fois son volume de tampon Tris (pH 7,4) avant de l'utiliser pour la mesure de l'affinité aux sites de liaison. Les mélanges d'essais sont constitués par 1,8 ml d'homogénat (correspondant à 4,5 mg de tissu original), de 0,1 ml de [³H]-flunitrazépam (concentration finale 1,5 nM), et de 0,1 ml de tampon pour la détermination de l'affinité totale aux sites de liaison, ou 0,1 ml de flunitrazépam non marqué (concentration finale 1 µM) pour la détermination de l'affinité non spécifique aux sites de liaison, respectivement. Pour déterminer l'activité des différentes substances à inhiber l'affinité spécifique aux sites de liaison, on ajoute les substances (à la place du tampon) à 5 à 9 concentrations différentes entre 1 nM et 10 µM, chacune en duplicate. Après incubation pendant 15 minutes à 0°, les mélanges d'essais sont rapidement filtrés sur des filtres Whatman GF/B et lavés à 2 reprises avec 5 ml de tampon Tris refroidi à la glace. La radioactivité des filtres est déterminée dans des compteurs à scintillation du type LKB Rach-Bêta après addition de Rialuma. Les valeurs CI₅₀, ou concentration de substance soumise à l'essai qui inhibe de 50% l'affinité spécifique aux sites de liaison du ³H-flunitrazépam, sont déterminées par analyse de régression linéaire (HILL-Plot).

L'essai peut également être effectué de manière analogue à la méthode décrite par R.C. Speth et

coll. dans Life Science, 22, 859 (1978) légèrement
modifié comme suit : (Essai C-a)

On dégèle une partie aliquote de tissus caudés
congelés de veau et on dilue avec du tampon Tris 0,5 M
5 contenant des ions métalliques (120 mM NaCl, 5mM KCl,
2mM CaCl₂ et 1mM MgCl₂) à une concentration finale
de 8 mg/ml, c'est-à-dire diluée 25 fois. Cette suspen-
sion est homogénéisée pendant 10 secondes à l'aide d'un
10 appareil Brinkmann Polytron dont le rhéostat est
règlé en position 8. On dilue 10 μ l de solution de ³H-fluni-
trazepam dans du tampon Tris 0,05 M (pH7,1 à 37°) pour
obtenir une concentration de 10nM (3,13 x 10⁻⁶ mg/ml).
0,1 ml d'une solution 10 nM de ³H-flunitrazé-
pam est ajoutée dans des tubes à essai en borosilicate
15 de 12 x 75 mm avec 0,1 ml de solution d'éthanol à 10%
fraîchement préparée. Ces tubes servent de tubes témoins
pour mesurer l'affinité totale aux sites de liaison.
L'affinité non spécifique aux sites de liaison est déter-
minée par addition de 2 x 10⁻⁵ M de diazepam dans l'étha-
20 nol à 10%, aux autres tubes à la place des 0,1 ml
d'éthanol à 10%. L'affinité spécifique aux sites de
liaison est déterminée en soustrayant l'affinité non-
spécifique aux sites de liaison de l'affinité totale aux sites
de liaison. Pour tous les composés soumis à l'essai,
25 les résultats sont exprimés en terme d'affinité
spécifique aux sites de liaison ; les composés sont
essayés à une concentration finale de 1 x 10⁻⁶ M. On
introduit 3 mg de chacun des composés dans des tubes
à essai en borosilicate de 18 x 150 mm. On ajoute
30 ensuite 10 ml d'éthanol absolu et on soumet les tubes
pendant 15 minutes à un traitement aux ultra-sons
dans un appareil Branson Ultrasonic Cleaner puis

à des vibrations dans un appareil approprié afin de dissoudre les composés. Si le composé n'est pas dissous, on ajoute 3 gouttes d'acide chlorhydrique 2N. Si le ou les composés ne se dissolvent encore pas et qu'il se forme une suspension homogène trouble, on dilue à nouveau. On obtient de cette manière une concentration de $1 \times 10^{-3} M$. Le composé est dilué à nouveau par dilution en série comme suit : On ajoute 0,1 ml de la solution $10^{-3} M$ à 0,9 ml d'éthanol à 100% et on soumet à des vibrations dans un appareil approprié. On ajoute 0,1 ml de cette solution à 0,9 ml d'eau pour donner une solution sensiblement $1 \times 10^{-5} M$. Pour l'essai, on ajoute 0,1 ml de cette solution dans des tubes à essai de 12 x 75 mm. Tous les essais sont effectués en duplicate. Dans tous les tubes, on ajoute 0,8 ml de tissu caudé, on soumet à des vibrations dans un appareil approprié, on laisse incuber pendant 120 minutes à 2° et on filtre rapidement sous vide sur des filtres en fibre de verre Whatman GF/G. Chaque tube est rincé une fois avec 3 ml de tampon Tris 50mM (ph 7,1 à 37°) refroidi par de la glace et le filtre est lavé ensuite une fois avec 6 ml du même tampon Tris. Après avoir agité les filtres rapidement pendant 45 minutes dans les flacons de scintillation avec 10 ml de cocktail scintillant, on détermine la quantité de ^3H -flunitrazépam retenu sur le filtre en mesurant la radioactivité à l'aide d'un appareil Beckman LS 8000. Les résultats obtenus avec les composés soumis à l'essai sont calculés automatiquement par ordinateur dans l'appareil Beckman LS 8000 et sont exprimés en % de la quantité liée spécifiquement, par rapport aux essais témoins.

Les sites de liaison de la benzodiazépine sont obtenus à partir de veaux Holstein mâles. Immédiatement après exsanguination, on extrait rapidement les cerveaux et on les place dans de la glace. La

5 dissection du noyau caudé est achevée dans les deux heures après le sacrifice et les tissus sont pesés et homogénéisés (1:10, poids/volume) pendant 10 secondes dans du tampon Tris 0,05 M (pH 7,1 à 37°) en utilisant un appareil Brinkmann Polytron dont le rhéostat est

10 réglé à 8. L'homogénat est centrifugé pendant 10 minutes à 20.000 tours/minute dans une centrifugeuse Sorvall RC2B en utilisant un rotor de centrifugation SS 34. On décante la partie surnageante et on lave le culot de centrifugation à 2 reprises pour éliminer la dopamine endogène

15 par remise en suspension à l'aide de l'appareil Brinkmann Polytron et recentrifugation. Le culot final de centrifugation est remis en suspension dans du tampon Tris 0,05 M (pH 7,1 à 37°) contenant 120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl₂ et 1 mM MgCl₂ à une concentration

20 finale de 200 mg de produit de départ humide par ml de tampon. L'homogénat est stocké dans des parties aliquotes de 4 ml dans des bouteilles de verre et dans l'azote liquide.

Dans cet essai, les composés de formule I exercent une affinité relativement élevée pour les

25 sites de liaison de la benzodiazépine.

Les composés de formule I peuvent donc être utilisés en thérapeutique comme tranquillisants mineurs, en particulier pour diminuer l'anxiété et/ou

30 la tension nerveuse.

Les composés de formule I cependant interagissent avec les sites de liaison de la benzodiazépine du cerveau de rat, d'une manière qui diffère de

celle de la benzodiazépine dans deux systèmes d'essais différents.

1. Dans la mesure de l'affinité aux sites de liaison du flunitrazépam selon la méthode de base décrite par Speth comme ci-dessus [essai C)b)], les composés de formule I exercent, contrairement aux benzodiazépines classiques, une affinité supérieure pour les sites de liaison de la benzodiazépine dans le cervelet comparé à ceux de l'hippocampe, suggérant une interaction plus puissante avec les sites de liaison de la benzodiazépine de type I qu'avec les sites de liaison de la benzodiazépine de type II.
2. Les composés de formule I exercent une interaction différentielle avec les sites de liaison de la benzodiazépine après marquage par sensibilisation photonique avec le flunitrazépam, lorsqu'ils sont étudiés selon la méthode de base décrite par Karobath et Supavilai dans Neuroscience Letters, 31 (1982) 65-69 (essai D). Dans cet essai, les benzodiazépines classiques possèdent, après marquage par sensibilisation photonique avec le flunitrazépam, des CI_{50} 20 fois supérieures et plus en comparaison aux membranes non traitées, tandis que les antagonistes à la benzodiazépine ont des valeurs CI_{50} non modifiées. Les composés de formule I possèdent une CI_{50} seulement 4 fois supérieure après marquage par sensibilisation photonique des sites de liaison de la benzodiazépine, en comparaison aux valeurs obtenues avec des membranes témoins.

En outre, les composés de formule I exercent une affinité supérieure pour les sites de liaison de la benzodiazépine de l'écorce cérébrale

du rat en présence d'acide 4-aminobutyrique, par comparaison à leur affinité respective en l'absence d'acide 4-aminobutyrique.

- 5 Le mode d'interaction des composés de formule I avec les sites de liaison de la benzodiazépine diffère donc de celui des benzodiazépines classiques et de celui des antagonistes à la benzodiazépine. Les composés de formule I possèdent un spectre d'action tranquillisant intéressant et recherché, en particulier une action anti-anxiété.
- 10 De plus, les composés de formule I sont généralement dépourvus d'effets dépresseurs sur le système nerveux central et peuvent stimuler le comportement dans les essais d'observation.
- 15 Les composés de formule I se sont révélés être également actifs dans l'essai de réduction de la narcose induite par l'hexobarbital (essai E). Cependant, aux doses actives comme tranquillisants mineurs, -----
- 20 par exemple dans la mesure de l'affinité aux sites de liaison du flunitrazépam et dans la phase conflictuelle de l'essai de conflit de Geller, les composés de formule I se sont généralement révélés être seulement faiblement actifs ou inactifs -----
- 25 dans un nombre d'autres essais normalisés de détermination de l'action dépressive sur le système nerveux central, tels que les études du sommeil chez le singe, l'essai de réflex médulaire chez le chat, l'essai des convulsions produites par les substances chimiques (chez la souris avec la N-sulfamoylazépine),
- 30 l'essai de la barre tournante et, d'intérêt supplémentaire, dans l'intervalle variable ----- de l'essai conflictuel de Geller. Les composés de formule I se révèlent par conséquent comme possédant un

5 mode d'action très spécifique et souhaité en exerçant un effet tranquillisant, et en particulier sont indiqués pour produire un effet tranquillisant avec une action sédatrice relativement réduite, laquelle est associée par exemple avec de la somnolence chez la plupart sinon chez tous les tranquillisants connus.

10 Pour l'utilisation comme tranquillisant mineur, la dose quotidienne appropriée en composé de formule I sera comprise entre environ 10 et 500 mg, le cas échéant administrée en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour sous forme de doses unitaires contenant de 2,5 à 250 mg de substance active, ou sous une forme retard.

15 Les composés de formule I peuvent être utilisés sous forme de base libre ou sous forme de sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique, comme par exemple le chlorhydrate. De tels sels exercent le même ordre d'activité que les bases libres correspondantes.

20 Les composés de formule I peuvent être administrés de manière analogue aux composés connus pour l'utilisation dans de telles indications, comme par exemple le diazépam.

25 La dose quotidienne appropriée à administrer dépend d'un certain nombre de facteurs, tels que la puissance d'activité relative du composé. C'est ainsi par exemple qu'il a été déterminé selon la méthode de l'essai B tel que décrit précédemment, que la 7-chloro-1-(p-chlorobenzyl)-2,3-dihydroimidazo [2,1-b]quinazoline-5-(1H)-one a une CI_{50} de 4nM, comparée à une CI_{50} de 12 nM pour le diazépam. Les composés de formule I peuvent donc être administrés à des doses proportionnellement inférieures à celles utilisées habituellement pour le diazépam.

30 Les composés de formule I peuvent être

5

10

15



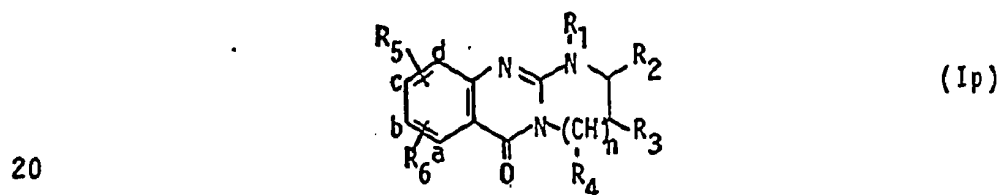
25

L'invention concerne également une composition pharmaceutique contenant un composé de formule Ic, sous forme de base libre ou sous forme de sels

d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique, en association avec un diluant ou support acceptables du point de vue pharmaceutique.

La 1-benzyl-1,2,3,4-tétrahydropyrimido-
 5 [2,1-b]quinazoline-6-one est décrite dans J. Med. Chem. 18 n° 5, page 447 (1978) et un nombre de composés de formule I dans laquelle R_1 signifie un groupe de formule Xa et les autres substituants signifient l'hydrogène, sont décrits dans J. Chem. Soc.
 10 (1960), page 3551. Aucune activité chimiothérapeutique utile a été observée avec ces composés. Les autres composés de formule Ic sont nouveaux et font également partie de la présente invention.

L'invention concerne donc les composés de
 15 formule Ip



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n ont les significations données pour la formule I, avec les conditions que

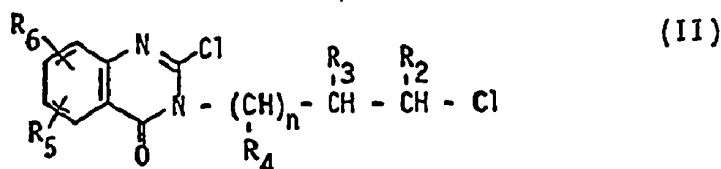
25 R_1 ait une signification autre qu'un groupe méthyle ou éthyle lorsque R_5 signifie le chlore, n signifie 1 et R_2 , R_3 , R_4 et R_6 signifient l'hydrogène,
 R_1 ait une signification autre qu'un groupe benzyle lorsque n signifie 0 ou 1 et les autres substituants
 30 signifient l'hydrogène, et
 R_1 ait une signification autre qu'un groupe phényle, p-tolyle ou p-chlorophényle lorsque n signifie 0 et les autres substituants signifient l'hydrogène,
 sous forme de base libre ou sous forme d'un sel

d'addition d'acide.

Sauf indication contraire, les halogènes ont un poids atomique de 18 à 80. Les groupes alkyle peuvent être à chaîne linéaire ou ramifiée. Lorsque m signifie 2, les deux substituants R_7 peuvent signifier, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle.

L'invention comprend également un procédé de préparation des composés de formule Ip, procédé selon lequel

a) on fait réagir un composé de formule II



dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n ont les significations données précédemment, avec un composé de formule III

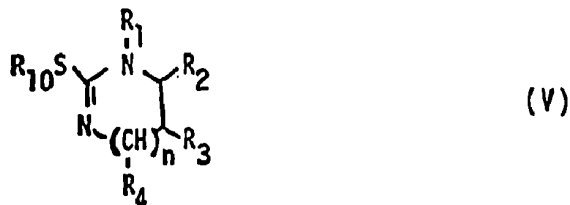


dans laquelle R_1 a la signification donnée précédemment, ou

b) on fait réagir un composé de formule IV

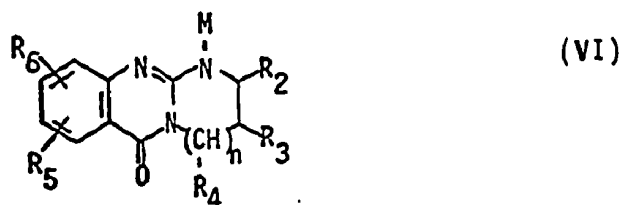


dans laquelle R_5 et R_6 ont les significations données précédemment, avec un composé de formule V



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et n ont les significations données précédemment et R_{10} signifie un groupe alkyle en C_1 - C_4 ou benzyle, ou
c) on fait réagir un composé de formule VI

5



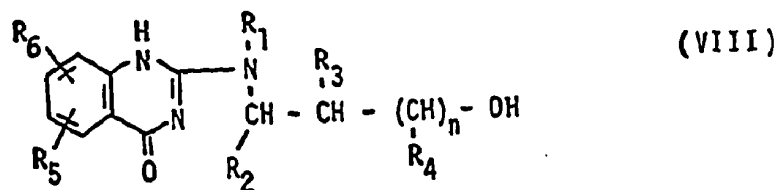
10 dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n ont les significations données précédemment et M signifie un métal alcalin, avec un composé de formule VII



15 dans laquelle R_1 a la signification donnée précédemment et X signifie un halogène d'un poids atomique de 35 à 130, ou

d) on cyclise un composé de formule VIII

20



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n ont les significations données précédemment.

25

Le procédé a) peut être effectué selon les méthodes connues, par exemple à des températures comprises entre 20 et 160°, de préférence à des températures comprises entre 40 et 90°, et en présence d'un solvant organique inerte, tel que le diméthylacétamide ou un alcool inférieur tel que l'éthanol.

30

Le procédé b) peut être également effectué selon les méthodes connues, à des températures élevées, par exemple à des températures comprises entre 100 et 190°, de préférence à des températures

comprises entre 140 et 180°, et dans un solvant organique inerte comme par exemple un solvant à poids d'ébullition élevé tel que le diméthylformamide ou plus préférablement le diméthylacétamide.

5 Les procédés c) et d) sont des procédés de type connu, le procédé c) pouvant être effectué par exemple comme décrit dans le brevet américain n° 3 598 823 et le procédé d) comme décrit dans les brevets américains n° 3 887 559 et 3 905 976.

10 Les produits de départ de formules II, III, IV, V, VI, VII et VIII sont connus ou peuvent être préparés de manière analogue à des procédés connus.

Les composés peuvent être isolés et purifiés de manière connue et être récupérés sous forme de
15 base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide. A partir des bases libres, on peut préparer les sels selon les méthodes connues et vice versa.

Les composés connus de formules I et Ic
20 peuvent être préparés de la même manière.

Les composés dans lesquels l'un quelconque des symboles R_2 , R_3 , R_4 ou R_7 a une signification autre que l'hydrogène, peuvent exister sous forme de diastéréoisomères ou de racémiques, à partir des-
25 quels on peut séparer les isomères individuels selon les méthodes connues. Sauf indication contraire, on se référera par la suite aux diastéréoisomères ou aux racémiques.

Comme exemples de groupes de substituants
30 particuliers, on peut citer les groupes suivants
type a

- $R_1 =$ (i) un reste de formule Xa
(ii) un reste de formule Xb
(iii) un reste de formule Xc

(iv) un reste de formule Xd
dans lesquelles

$R_7 = \text{H ou } \text{CH}_3$, de préférence H

R_8 et $R_9 = \text{H, halogène, de préférence le chlore,}$
ou alkyle, de préférence méthyle
ou éthyle, spécialement méthyle

$m = 3, 2$ ou 1 , de préférence 2 ou 1 ,
spécialement 1 ;

R_2, R_3, R_4 et $R_6 = \text{H}$

$R_5 =$ (i) H, halogène, CF_3 , chacun de
préférence sur le sommet b,

(ii) halogène

(iii) le chlore sur le sommet b,

$n =$ (i) 0

(ii) 1;

type b

$R_1 =$ (i) alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$, en parti-
culier alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$,
éventuellement substitué
par le fluor, de préférence
non substitué,

(ii) alkyle en $\text{C}_3\text{-C}_6$ ramifié,

$R_5 =$ (i) Cl ou CF_3 ,

(ii) Cl;

type c

$R_1 =$ (i) alcényle en $\text{C}_3\text{-C}_6$, en parti-
culier allyle,

(ii) alcynyle en $\text{C}_3\text{-C}_6$, en parti-
culier propargyle,

(iii) cycloalkyle en $\text{C}_3\text{-C}_8$,

(iv) cycloalkyle en $\text{C}_5\text{-C}_7$,

(v) cycloalkylalkyle dont le
reste cycloalkyle est en
 $\text{C}_3\text{-C}_7$ et le reste alkyle en

C_1-C_3 ,

(vi) cycloalkylméthyle dont le
reste cycloalkyle est en

C_5-C_7 ,

5 $R_2, R_3, R_4, R_6 = H$

$R_5 =$ comme pour le type a).

Comme exemples de groupes de composés
intéressants, on peut citer:

- 10 A. les composés de formule I dans laquelle
 R_1 représente un groupe alkyle en C_1-C_8 ,
 R_5 représente un halogène sur le sommet b,
 $n = 0$ ou 1 et les autres substituants représentent
l'hydrogène,
avec la condition que R_1 ait une signification
autre qu'un groupe méthyle lorsque R_5 signifie
le chlore et n signifie 1;
- 15 B. les composés de formule Ic, dans laquelle tous
les substituants sont tels que définis sous A.,
avec la condition que R_1 ait une signification
autre qu'un groupe méthyle ou éthyle lorsque R_5
signifie le chlore et n signifie 1;
- 20 C. les composés de formules I, Ic et/ou Ip, dans
lesquelles
 R_1 représente un groupe alkyle en C_1-C_8 ,
25 R_5 représente CF_3 sur le sommet b,
 $n = 0$ ou 1 et les autres substituants représen-
tent l'hydrogène;
- D. les composés de formules I, Ic et/ou Ip, dans
lesquelles
30 R_1 représente un groupe alcényle en C_3-C_6 , alcy-
nyle en C_3-C_6 , cycloalkyle en C_3-C_8 , norbornyle
ou cycloalkylalkyle dont le reste cycloalkyle
est en C_3-C_7 et le reste alkyle en C_1-C_3 ,
 R_2, R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment

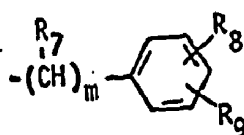
- les uns des autres, l'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle,
n signifie 0 ou 1,
 R_5 représente un halogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 ou trifluorométhyle, chacun sur le sommet b et,
5 R_6 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ;
- E. les composés de formule I, dans laquelle
10 R_1 représente un groupe X_a, X_b, X_c ou X_d tels que définis précédemment,
 R_2, R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, l'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle,
15 R_5 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ,
 R_6 représente l'hydrogène, un halogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 ou trifluorométhyle, et
n = 0 ou 1,
20 m = 0, 1 ou 2,
p = 1 ou 2,
q = 1 ou 2,
l'un au moins des substituants R_2, R_3 et R_4 signifiant l'hydrogène;
- 25 F. les composés de formule Ic, dans laquelle tous les substituants sont tels que définis sous E., avec la condition que R_1 ait une signification autre qu'un groupe benzyle lorsque n signifie 1 et les autres substituants signifient l'hydrogène;
- 30 G. les composés de formule Ip, dans laquelle tous les substituants sont tels que définis sous E., avec la condition que R_1 ait une signification autre qu'un groupe benzyle lorsque n signifie 0 ou 1 et les autres substituants signifient l'hydro-

gène, et

R_1 ait une signification autre qu'un groupe phényle, p-tolyle ou p-chlorophényle lorsque n signifie 0 et les autres substituants signifient l'hydrogène;

H. les composés de formule I, dans laquelle

a) R_1 représente un groupe de formule



dans laquelle

m signifie 0, 1, 2, 3 ou 4, spécialement 0, 1 ou 2,

R_7 représente l'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle,

R_8 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 , et

R_9 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ,

R_5 représente l'hydrogène, un halogène ou CF_3 , de préférence sur le sommet b, ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ,

R_2 , R_3 , R_4 et R_6 représentent l'hydrogène, n signifie 0 ou 1,

b) R_1 représente un groupe alkyle en C_1-C_8 ,

R_5 est sur le sommet b et représente le fluor, le chlore ou CF_3 ,

n signifie 0 ou 1,

R_2 , R_3 , R_4 et R_6 représentent l'hydrogène, avec la condition que R_1 ait une signification autre qu'un groupe méthyle lorsque

R_5 signifie le chlore et n signifie 1,

c) R_1 représente un groupe alcényle en C_3-C_6 ,



alcynyle en C_3-C_6 , cycloalkyle en C_3-C_8
ou cycloalkylalkyle dont le reste alkyle
est en C_3-C_7 et le reste alkyle en C_1-C_3 ,
 R_2 , R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment
les uns des autres, l'hydrogène ou un
groupe méthyle ou éthyle,

R_5 est sur le sommet b et représente un halo-
gène, un groupe alkyle en C_1-C_4 ou CF_3 ,

R_6 représente l'hydrogène, un halogène ou un
groupe alkyle en C_1-C_3 , et

n signifie 0 ou 1;

I. les composés de formule Ic, dans laquelle tous
les substituants sont tels que définis sous H.,
avec la condition que R_1 ait une signification
autre qu'un groupe méthyle ou éthyle lorsque
 R_5 signifie le chlore, n signifie 1 et R_2 , R_3 ,
 R_4 et R_6 signifient l'hydrogène;

J. les composés de formule Ip, dans laquelle tous les
substituants sont tels que définis sous H., avec
les conditions que

R_1 ait une signification autre qu'un groupe mé-
thyle ou éthyle lorsque R_5 signifie le chlore,
n signifie 1 et R_2 , R_3 , R_4 et R_6 signifient
l'hydrogène,

R_1 ait une signification autre qu'un groupe
benzyle lorsque n signifie 0 ou 1 et les autres
substituants signifient l'hydrogène, et

R_1 ait une signification autre qu'un groupe
phényle, p-tolyle ou p-chlorophényle lorsque n
signifie 0 et les autres substituants signi-
fient l'hydrogène;

K. les composés de formule I, dans laquelle

a) R_5 représente l'hydrogène, un halogène ou CF_3
et les autres substituants sont tels que définis

- sous H.a);
- b) R_1 signifie un groupe alkyle en C_1-C_6 et les autres substituants sont tels que définis sous H.b);
- 5 c) R_1 signifie un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalkylalkyle dont le reste cycloalkyle est en C_3-C_8 ,
 R_5 signifie un halogène ou CF_3 et les autres substituants sont tels que définis sous H.c);
- 10 L. les composés de formule Ic, dans laquelle tous les substituants sont tels que définis sous K., avec la condition que R_1 ait une signification autre qu'un groupe méthyle ou éthyle lorsque R_5 signifie le chlore, n signifie 1 et R_2, R_3, R_4 et
- 15 R_6 signifie l'hydrogène;
- M. les composés de formule Ip, dans laquelle tous les substituants sont tels que définis sous H., avec les conditions que
- 20 R_1 ait une signification autre qu'un groupe méthyle ou éthyle lorsque R_5 signifie le chlore, n signifie 1 et R_2, R_3, R_4 et R_6 signifient l'hydrogène,
- R_1 ait une signification autre qu'un groupe benzyle lorsque n signifie 0 ou 1 et les
- 25 autres substituants signifient l'hydrogène, et
- R_1 ait une signification autre qu'un groupe phényle, p-tolyle ou p-chlorophényle lorsque n signifie 0 et les autres substituants signifient l'hydrogène;
- 30 N. les composés de formules I, Ic et Ip, dans lesquelles les substituants sont tels que définis sous a) pour la formule I, en tenant compte des conditions indiquées pour chacune des formules;
- O. les composés de formules I, Ic et Ip, dans les-

quelles les substituants sont tels que définis sous b) pour la formule I, en tenant compte des conditions indiquées pour chacune des formules;

5 P. les composés de formules I, Ic et Ip, dans lesquelles les substituants sont tels que définis sous c) pour la formule I;

10 Q. l'un quelconque des groupes de composés de formules I, Ic et Ip dans lesquelles au moins l'un des substituants R_5 et R_6 a une signification autre que l'hydrogène.

15 Les composés des groupes A à Q peuvent être sous forme de base libre ou sous forme de sel d'addition d'acide. Comme composé particulièrement préféré, on peut citer la 7-chloro-1-(p-chlorobenzyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]quinazoline-5(1H)-one, sous forme de base libre ou de sel d'addition d'acide.

20 Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Toutes les températures sont indiquées en degrés Celsius.

Exemple 1

1-(o-chlorobenzyl)-7-chloro-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]quinazoline-5(1H)-one (composé Ia)

25 On agite une solution de 1,0 g de 3-(2-chloroéthyl)-2,6-dichloro-3,4-dihydroquinazoline-4-one et 1,5 g de 2-chlorobenzylamine dans 50 ml d'éthanol et 1,0 ml de diméthylacétamide et on chauffe au reflux pendant 12 heures. On élimine le solvant par évaporation sous pression réduite, on dissout le
30 résidu dans du chlorure de méthylène, on lave à l'eau, on traite par du charbon actif, on filtre et on concentre sous pression réduite. On recristallise dans un mélange de chlorure de méthylène et de pentane le solide obtenu et on filtre, ce qui donne la 1-(o-

chlorobenzyl)-7-chloro-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]quinazoline-5(1H)-one, fondant à 173-174°.

Les composés de formule I suivants peuvent être préparés de manière analogue à l'exemple 1.

5 Tableau A: (n = 0, R₁ = Xa (m = 1), R₃ = R₆ = H, et R₅ est sur le sommet b).

Composé	R ₅	R ₇	R ₈	R ₉	R ₂	Point de fusion
10 lb	chloro	H	H	H	H	162-164°
lc	chloro	H	H	H	-CH ₃	143-145°
ld	chloro	-CH ₃	H	H	H	143-145°
isomère(-) le	chloro	H	p-chloro	H	H	151-153°
15 lf	chloro	-CH ₃	H	H	H	144-145°
isomère(+) lg	-CF ₃	H	o-chloro	H	H	114-115°
lh	-CF ₃	H	H	H	H	145-147°
li	chloro	H	m-méthyle	H	H	144-146°
lj	chloro	H	m-chloro	H	H	170-172°
20 lk	chloro	H	m-chloro	p-méthyle	H	138-141°
ll	chloro	H	o-chloro	p-chloro	H	188-190°
lm	chloro	H	m-chloro	p-chloro	H	206-208°
ln	chloro	-CH ₃	p-chloro	H	H	128-130°
lo	H	H	p-chloro	H	H	119-121°

25

Le composé Ic peut également être obtenu en préparant le composé correspondant de formule VI selon le procédé de l'exemple 1 et en faisant réagir d'abord avec NaH puis avec le bromure de phénylméthyle dans le diméthylacétamide, pendant 15 heures à la température ambiante; le produit est ensuite recristallisé dans l'éthanol.

30

Exemple 2

Les composés de formule I suivants peuvent



être préparés de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1.

Tableau B: ($n = 0$, $R_1 = \text{Xa}$ ($m = 0$), $R_3 = R_6 = \text{H}$, R_5 est sur le sommet b).

5

Composé	R_5	R_8	R_9	R_2	Point de fusion
2a	chloro	p-fluoro	H	H	226-227°
2b	chloro	p-chloro	H	H	222-223°
2c	chloro	m- CF_3	H	H	175-177°
2d	chloro	o-chloro	p-méthyle	H	145-147°

10

Exemple 3

Les composés de formule I suivants peuvent être préparés de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1.

15

Tableau C: ($n = 1$, $R_1 = \text{Xa}$ ($m = 1$), $R_3 = R_4 = R_6 = \text{H}$, R_5 est sur le sommet b).

20

Composé	R_5	R_7	R_8	R_9	R_2	Point de fusion
3a	chloro	H	H	H	H	147-151°
3b	chloro	H	p-chloro	H	H	202-205°
3c	chloro	H	p-fluoro	H	H	166-168°
3d	chloro	H	o-chloro	p-Cl	H	
3e	chloro	H	m-chloro	p-Cl	H	
3f	chloro	H	o-chloro	H	H	193-195°

25

Exemple 4

Les composés de formule I suivants peuvent être préparés de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1.

30

Tableau D: ($n = 1$, $R_1 = \text{Xa}$ ($m = 0$), $R_2 = R_3 = R_4 = R_6 = \text{H}$, R_5 est sur le sommet b).

Composé	R ₅	R ₈	R ₉	Point de fusion
4a	chloro	m-CF ₃	H	185-187°
4b	chloro	p-fluoro	H	199-200°
4c	chloro	p-méthyle	H	172-173°
4d	chloro	p-chloro	H	

Exemple 5

Les composés de formule I suivants peuvent être préparés de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1.

TABLEAU E

Composé	R ₁	n	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Point de fusion
5a	4-pyridyl-méthyle	0	H	H	-	chloro (sommet b)	H	135-138°
5b	phénylcyclopropyle	0	H	H	-	chloro (sommet b)	H	136,5-138°
5c	phénylméthoxy	0	H	H	-	chloro (sommet b)	H	78-80°
5d	o-chloro-β-phénéthyle	0	H	H	-	chloro (sommet b)	H	116-118°
5e	3-pyridyl-méthyle	0	H	H	-	chloro (sommet b)	H	153-155°
5f	2-pyridyl-méthyle	0	H	H	-	chloro (sommet b)	H	170-173°
5g	γ-phénylpropyle	0	H	H	-	chloro (sommet b)	H	111-113°
5h	δ-phénylbutyle	0	H	H	-	chloro (sommet b)	H	104-106°
5i	γ-phénylpropyle	1	H	H	H	chloro (sommet b)	H	80-82°
5j	4-pyridyle	0	H	H	-	chloro (sommet b)	H	151-154°
5k	benzyle	1	H	H	H	nitro (sommet c)	H	258-261°

Exemple 61-allyl-7-chloro-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]quinazoline-5(1H)-one (composé 6a)

- 5 a) La 3-(2-chloroéthyl)-2,6-dichloro-3,4-dihydro-quinazoline-4-one est obtenue en chauffant au reflux une solution de 17,3 g de 4-(2-chloroéthoxy)-2,6-dichloroquinazoline dans 50 g de trichlorobenzène pendant 3 heures et en continuant de chauffer au reflux pendant plus de 2 heures
- 10 après avoir ramené dans le mélange réactionnel le dépôt situé sur les parois par rinçage avec du chlorure de méthylène. Le mélange résultant est dilué avec du chlorure de méthylène et filtré sur charbon. On concentre ensuite le filtrat et on
- 15 chromatographie sur gel de silice en ajoutant d'abord une faible quantité d'un mélange 50:50 de chlorure de méthylène et de pentane et en éluant la tache au trichlorobenzène avec du pentane pur et le produit avec du chlorure de méthylène.
- 20 Après évaporation de la solution de chlorure de méthylène, on obtient un produit solide fondant à 161-163°.
- 25 b) On ajoute une solution de 1,0 g de 3-(2-chloroéthyl)-2,6-dichloro-3,4-dihydroquinazoline-4-one dans 50 ml d'éthanol à une solution de 0,62 g d'allylamine dans 10 ml de diméthylacétamide et on chauffe le mélange au reflux, du diméthylacétamide étant ajouté en quantité suffisante pour dissoudre tout produit de départ solide encore présent.
- 30 Après avoir chauffé au reflux pendant environ 5 heures, on laisse refroidir le mélange réactionnel, on l'évapore jusqu'à obtention d'une bouillie dans le diméthylacétamide et on ajoute du pentane. Il se forme un solide blanc que l'on dissout par

addition d'eau. On sèche la phase organique et on
 7a concentre sous pression réduite. Après lavage
 du résidu solide avec du pentane, on obtient la
 1-allyl-7-chloro-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]qui-
 5 nazoline-5(1H)-one fondant à 91-93°.

Les composés de formule I suivants peuvent
 être préparés de manière analogue à celle décrite à
 l'exemple 1 ou 6.

TABLEAU F

10

15

20

25

30

Cômposé	R ₁	n	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Point de fusion
6b	cyclopentyle	0	H	H	-	chloro (sommet b)	H	142-145°
6c	cyclohexyle	0	H	H	-	chloro (sommet b)	H	181-183°
6d	cyclohexyl- méthyle	0	H	H	-	chloro (sommet b)	H	125-127°
6e	cycloheptyle	0	H	H	-	chloro (sommet b)	H	157-159°
6f	cyclohexyl- méthyle	0	CH ₃	H	-	chloro (sommet b)	H	152-153°
6g	norbornyle	0	H	H	-	chloro (sommet b)	H	155-157°
6h	cyclooctyle	0	H	H	-	chloro (sommet b)	H	107-110°
6i	allyle	1	H	H	H	chloro (sommet b)	H	100-102°
6j	cyclohexyl- méthyle	1	H	H	H	chloro (sommet b)	H	120-121°
6k	allyle	0	H	H	-	CF ₃ (sommet b)	H	122-124°
6l	propargyle	1	H	H	H	chloro (sommet b)	H	165-167°
6m	cyclopentyle	1	H	H	H	chloro (sommet b)	H	62-65°

Exemple 77-chloro-1-éthyl-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]quinazoline-5(1H)-one (composé 7a)

On chauffe pendant 12 heures au reflux une solution de 2,2 g de 1-éthyl-2-méthylthioimidazoline et de 2,5 g d'acide 2-amino-5-chlorobenzoïque dans 25 ml de diméthylacétamide et on concentre ensuite le mélange réactionnel sous pression réduite. On dissout le résidu dans du chlorure de méthylène, on lave d'abord avec de l'hydroxyde de sodium 2N puis avec de l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on chromatographie sur gel de silice. On obtient ainsi la 7-chloro-1-éthyl-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]quinazoline-5(1H)-one fondant à 86-89°.

Les composés suivants peuvent être préparés par exemple de manière analogue à celle décrite à l'exemple 7.

8-chloro-1-éthyl-1,2,3,4-tétrahydro-pyrimido[2,1-b]quinazoline-6-one, F = 96-97° (composé 7b);
1-éthyl-7-trifluorométhyl-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]quinazoline-5(1H)-one (composé 7c).

Exemple 81-butyl-7-chloro-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]quinazoline-5(1H)-one (composé 8a)

Dans un ballon équipé d'un système pour faire le vide, on introduit 1,5 g de 4-(2-chloroéthoxy)-2,6-dichloroquinazoline, on abaisse la pression à 15 mm Hg et on chauffe ensuite à une température de $240^{\circ} \pm 10^{\circ}$ pendant 3 heures. Après avoir laissé le ballon revenir à la température ambiante, on recristallise le résidu solide résultant, ce qui donne la 3-(2-chloroéthyl)-2,6-dichloro-3,4-dihydroquinazoline-4-one. On dissout ce produit dans l'éthanol et on traite par addition de 3 équivalents molaires de n-butylamine. Après avoir

5 chauffé le mélange réactionnel pendant 3 heures au reflux, on élimine l'éthanol sous pression réduite et on recristallise le résidu dans un mélange d'éthanol et d'eau, ce qui donne la 1-butyl-7-chloro-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]quinazoline-5(1H)-one fondant à 92-93°.

La 3-(2-chloroéthyl)-2,6-dichloro-3,4-dihydroquinazoline-4-one est également obtenue comme décrit à l'exemple 6a.

10 Les composés de formule I suivants peuvent être préparés par exemple de manière analogue à l'exemple 7 ou 8.
Tableau G: ($R_2 = R_3 = R_4 = R_6 = H$).

Composé	R_1	n	R_5	Point de fusion
15 8b	n-propyle	0	chloro	112-114°
8c	isopropyle	0	chloro	141-142°
8d	n-pentyle	0	chloro	98-100°
8e	n-octyle	0	chloro	77-78°
8f	n-butyle	1	chloro	120-165°
20 8g	isopentyle	0	chloro	92-94°
8h	méthyle	0	chloro	153-155°
8i	isobutyle	0	chloro	112-115°
8j	éthyle	0	fluoro	124-127°
8k	sec.-butyle	0	chloro	93-95°
25 8l	tert.-butyle	0	chloro	154-156°
8m	β -fluor-éthyle	0	chloro	120-122°

Exemple 9

30 1-n-butyl-7-trifluorométhyl-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]quinazoline-5(1H)-one (composé 9a)

On traite un mélange de 2,0 g de 7-trifluorométhyl-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]quinazoline-5(1H)-one dans 25 ml de diméthylacétamide par 450 mg d'hydrure de sodium et on chauffe pendant 3 à 5 heures

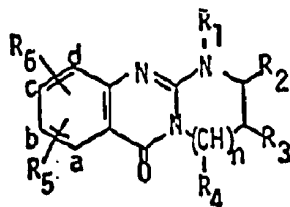
à 50°. On traite la solution résultante par une solution de 1,6 g de bromobutane dans 10 ml de diméthylacétamide et on agite pendant 15 heures à la température ambiante. On évapore le mélange réactionnel à un faible volume, on dissout dans du chlorure de méthylène et de l'eau, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche et on l'évapore, ce qui donne une huile. On traite cette huile par du charbon, on filtre sur célite, on dissout dans du pentane chaud et on fait cristalliser par refroidissement. On obtient ainsi la 1-n-butyl-7-trifluorométhyl-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]quinazoline-5(1H)-one fondant à 67-68°.

La 7-trifluorométhyl-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]quinazoline-5(1H)-one utilisée dans cet exemple, est obtenue de manière analogue au procédé a) en faisant réagir pendant 20 heures sous atmosphère d'azote 13 g d'ammoniac avec 30 g du composé de formule II correspondant. Après évaporation, on traite l'huile épaisse ainsi obtenue par un mélange de chlorure de méthylène et d'eau, on sépare la phase organique, on la lave avec de l'eau, on la sèche et on l'évapore. On dissout le résidu d'évaporation dans l'éthanol, on traite par du charbon actif, on filtre, on concentre à un volume de 100 ml et on laisse refroidir pour faire cristalliser le produit (2 heures avec agitation). On obtient ainsi la 7-trifluorométhyl-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]quinazoline-5(1H)-one fondant à 274°.

REVENDICATIONS

1.- Les dérivés tricycliques de la quinazolinone de formule I

5

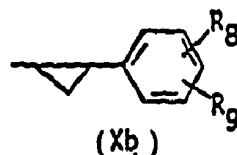
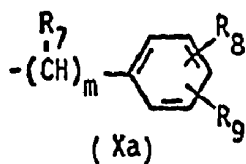


(I)

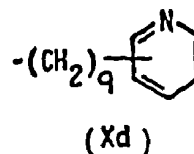
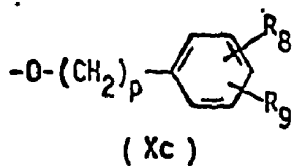
dans laquelle

10

a) R_1 représente un groupe répondant à l'une des formules Xa à Xd suivantes :



15



20

dans lesquelles

m signifie 0, 1, 2, 3 ou 4,

p signifie 1 ou 2,

q signifie 0, 1 ou 2,

25

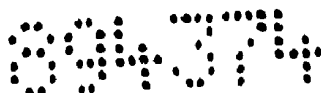
R_7 représente l'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle,

R_8 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 ,

30

R_9 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , trifluorométhyle ou nitro,

R_2 , R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, l'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle,



R_5 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , trifluorométhyle ou nitro,

R_6 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 , et

5 n signifie 0 ou 1,

l'un au moins des symboles R_2 , R_3 et R_4 devant signifier l'hydrogène, ou

10 b) R_1 représente un groupe alkyle en C_1-C_8 non substitué ou substitué par 1, 2 ou 3 atomes de fluor situés sur un atome de carbone autre que l'atome de carbone α ,

R_5 est situé sur le sommet b et représente le fluor, le chlore ou un groupe trifluorométhyle, n signifie 0 ou 1, et

15 R_2 , R_3 , R_4 et R_6 représentent l'hydrogène, R_1 devant avoir une signification autre qu'un groupe méthyle lorsque R_5 signifie le chlore et n signifie 1, ou

20 c) R_1 représente un groupe alcényle en C_3-C_6 , alcynyle en C_3-C_6 , cycloalkyle en C_3-C_8 , norbornyle ou cycloalkylalkyle dont le reste cycloalkyle est en C_3-C_7 et le reste alkyle en C_1-C_3 ,

R_2 , R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, l'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle,

25

R_5 est situé sur le sommet b et représente un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ou trifluorométhyle,

30 R_6 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 , et

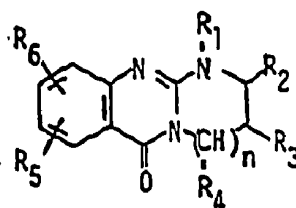
n signifie 0 ou 1,

sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide,

pour l'utilisation comme tranquillisants.

2.- Les dérivés tricycliques de la quinazolinone de formule Ic

(Ic)



5

dans laquelle

10

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n ont les significations données à la revendication 1, avec la condition que R_1 ait une signification autre qu'un groupe méthyle ou éthyle lorsque R_5 signifie le chlore, n signifie 1 et R_2 , R_3 , R_4 et R_6 signifient l'hydrogène, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique, pour l'utilisation comme médicaments.

15

20

3.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, comme substance active, un dérivé tricyclique de la quinazolinone de formule Ic, tel que défini à la revendication 2, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique.

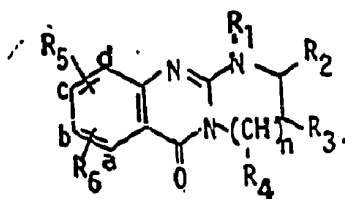
25

4.- Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un dérivé tricyclique de la quinazolinone de formule Ic, tel que défini à la revendication 2, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique, en association avec des diluants ou supports acceptables du point de vue pharmaceutique.

30

5.- Les dérivés tricycliques de la quinazolinone de formule Ip

(formule voir page suivante)



(Ip)

5

dans laquelle

10

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ et n sont tels que définis à la revendication 1,

avec les conditions que

R_1 ait une signification autre qu'un groupe méthyle ou éthyle lorsque R_5 signifie le chlore, n signifie 1 et R_2, R_3, R_4 et R_6 signifient l'hydrogène,

15

R_1 ait une signification autre qu'un groupe benzyle lorsque n signifie 0 ou 1 et les autres substituants signifient l'hydrogène, et

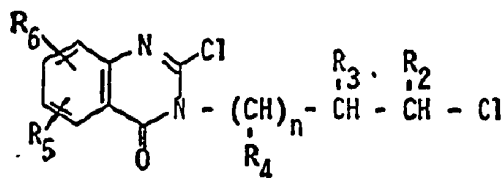
20

R_1 ait une signification autre qu'un groupe phényle, p-tolyle ou p-chlorophényle lorsque n signifie 0 et les autres substituants signifient l'hydrogène, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide.

25

6.- Procédé de préparation des dérivés tricycliques de la quinazolinone de formule Ip tels que définis à la revendication 5, caractérisé en ce que a) on fait réagir un composé de formule II

30



(II)

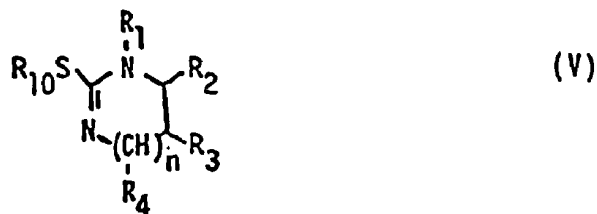
dans laquelle R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 et n sont tels que définis à la revendication 5, avec un composé de formule III

R_1-NH_2 (III)
 dans laquelle R_1 est tel que défini à la revendication 5, ou

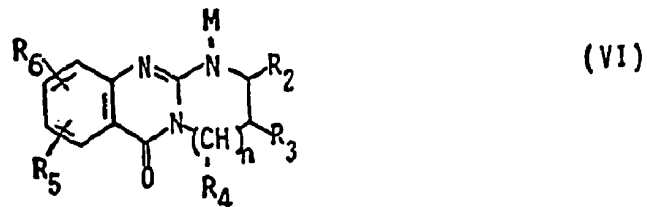
b) on fait réagir un composé de formule IV



10 dans laquelle R_5 et R_6 sont tels que définis à la revendication 5, avec un composé de formule V



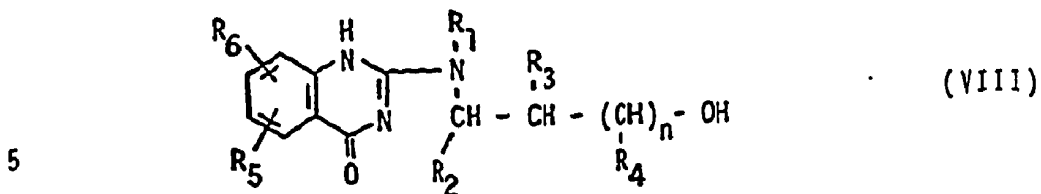
20 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et n sont tels que définis à la revendication 5, et R_{10} signifie un groupe alkyle en C_1-C_4 ou benzyle, ou
 c) on fait réagir un composé de formule VI



dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis à la revendication 5, et M signifie un métal alcalin, avec un composé de formule VII



30 dans laquelle R_1 est tel que défini à la revendication 5 et X signifie un halogène d'un poids atomique de 35 à 130, ou
 d) on cyclise un composé de formule VIII



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et n sont tels que définis à la revendication 5.

7.- Un dérivé tricyclique de la quinazolinone selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 5, un médicament selon la revendication 3 ou une composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisé en ce que les dérivés tricycliques de la quinazolinone correspondent aux groupes A à Q

15 suivants:

A. les composés de formule I dans laquelle R_1 représente un groupe alkyle en C_1-C_8 , R_5 représente un halogène sur le sommet b, $n = 0$ ou 1 et les autres substituants représentent l'hydrogène,

20

avec la condition que R_1 ait une signification autre qu'un groupe méthyle lorsque R_5 signifie le chlore et n signifie 1;

B. les composés de formule Ic, dans laquelle tous les substituants sont tels que définis sous A., avec la condition que R_1 ait une signification autre qu'un groupe méthyle ou éthyle lorsque R_5 signifie le chlore et n signifie 1;

25

C. les composés de formules I, Ic et/ou Ip, dans lesquelles R_1 représente un groupe alkyle en C_1-C_8 , R_5 représente CF_3 sur le sommet b, $n = 0$ ou 1 et les autres substituants représentent l'hydrogène;

30

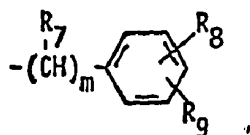
- D. les composés de formules I, Ic et/ou Ip, dans lesquelles
- 5 R_1 représente un groupe alcényle en C_3-C_6 , alcy-
nyle en C_3-C_6 , cycloalkyle en C_3-C_8 , norbornyle
ou cycloalkylalkyle dont le reste cycloalkyle
est en C_3-C_7 et le reste alkyle en C_1-C_3 ,
 R_2 , R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment
les uns des autres, l'hydrogène ou un groupe
méthyle ou éthyle,
- 10 n signifie 0 ou 1,
 R_5 représente un halogène, un groupe alkyle en
 C_1-C_4 ou trifluorométhyle, chacun sur le sommet
b et,
 R_6 représente l'hydrogène, un halogène ou un
15 groupe alkyle en C_1-C_3 ;
- E. les composés de formule I, dans laquelle
- R_1 représente un groupe Xa, Xb, Xc ou Xd tels que
définis à la revendication 1,
 R_2 , R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment
20 les uns des autres, l'hydrogène ou un groupe
méthyle ou éthyle,
 R_5 représente l'hydrogène, un halogène ou un
groupe alkyle en C_1-C_3 ,
 R_6 représente l'hydrogène, un halogène, un grou-
25 pe alkyle en C_1-C_4 ou trifluorométhyle, et
 $n = 0$ ou 1,
 $m = 0, 1$ ou 2,
 $p = 1$ ou 2,
 $q = 1$ ou 2,
- 30 l'un au moins des substituants R_2 , R_3 et R_4
signifiant l'hydrogène;
- F. les composés de formule Ic, dans laquelle tous
les substituants sont tels que définis sous E.,
avec la condition que R_i ait une signification

autre qu'un groupe benzyle lorsque n signifie 1
et les autres substituants signifient l'hydrogène;

G. les composés de formule Ip, dans laquelle tous
les substituants sont tels que définis sous E.,
avec la condition que R₁ ait une signification
autre qu'un groupe benzyle lorsque n signifie 0
ou 1 et les autres substituants signifient l'hydro-
gène, et

R₁ ait une signification autre qu'un groupe
phényle, p-tolyle ou p-chlorophényle lorsque n
signifie 0 et les autres substituants signi-
fient l'hydrogène;

H. les composés de formule I, dans laquelle
a) R₁ représente un groupe de formule



dans laquelle

m signifie 0, 1, 2, 3 ou 4, spécialement
0, 1 ou 2,

R₇ représente l'hydrogène ou un groupe
méthyle ou éthyle,

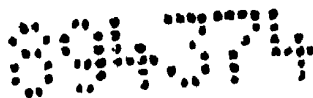
R₈ représente l'hydrogène, un halogène ou
un groupe alkyle en C₁-C₃, et

R₉ représente l'hydrogène, un halogène ou
un groupe alkyle en C₁-C₄,

R₅ représente l'hydrogène, un halogène ou CF₃,
de préférence sur le sommet b, ou un groupe
alkyle en C₁-C₄,

R₂, R₃, R₄ et R₆ représentent l'hydrogène,
n signifie 0 ou 1,

b) R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₈,
R₅ est sur le sommet b et représente le fluor,



le chlore ou CF_3 ,

n signifie 0 ou 1,

R_2 , R_3 , R_4 et R_6 représentent l'hydrogène, avec la condition que R_1 ait une signification autre qu'un groupe méthyle lorsque R_5 signifie le chlore et n signifie 1,

c) R_1 représente un groupe alcényle en $\text{C}_3\text{-C}_6$, alcynyle en $\text{C}_3\text{-C}_6$, cycloalkyle en $\text{C}_3\text{-C}_8$ ou cycloalkylalkyle dont le reste alkyle est en $\text{C}_3\text{-C}_7$ et le reste alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_3$,

R_2 , R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, l'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle,

R_5 est sur le sommet b et représente un halogène, un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou CF_3 ,

R_6 représente l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_3$, et

n signifie 0 ou 1;

I. les composés de formule Ic, dans laquelle tous les substituants sont tels que définis sous H., avec la condition que R_1 ait une signification autre qu'un groupe méthyle ou éthyle lorsque R_5 signifie le chlore, n signifie 1 et R_2 , R_3 , R_4 et R_6 signifient l'hydrogène;

J. les composés de formule Ip, dans laquelle tous les substituants sont tels que définis sous H., avec les conditions que

R_1 ait une signification autre qu'un groupe méthyle ou éthyle lorsque R_5 signifie le chlore, n signifie 1 et R_2 , R_3 , R_4 et R_6 signifient l'hydrogène,

R_1 ait une signification autre qu'un groupe benzyle lorsque n signifie 0 ou 1 et les autres substituants signifient l'hydrogène, et

R_1 ait une signification autre qu'un groupe phényle, p-tolyle ou p-chlorophényle lorsque n signifie 0 et les autres substituants signifient l'hydrogène;

5 K. les composés de formule I, dans laquelle

a) R_5 représente l'hydrogène, un halogène ou CF_3 et les autres substituants sont tels que définis sous H.a);

10 b) R_1 signifie un groupe alkyle en C_1-C_6 et les autres substituants sont tels que définis sous H.b);

c) R_1 signifie un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalkylalkyle dont le reste cycloalkyle est en C_3-C_8 ;

15 R_5 signifie un halogène ou CF_3 et les autres substituants sont tels que définis sous H.c);

L. les composés de formule Ic, dans laquelle tous les substituants sont tels que définis sous K., avec la condition que R_1 ait une signification

20 autre qu'un groupe méthyle ou éthyle lorsque R_5 signifie le chlore, n signifie 1 et R_2, R_3, R_4 et R_6 signifient l'hydrogène;

M. les composés de formule Ip, dans laquelle tous les substituants sont tels que définis sous H.,

25 avec les conditions que

R_1 ait une signification autre qu'un groupe méthyle ou éthyle lorsque R_5 signifie le chlore, n signifie 1 et R_2, R_3, R_4 et R_6 signifient l'hydrogène,

30 R_1 ait une signification autre qu'un groupe benzyle lorsque n signifie 0 ou 1 et les autres substituants signifient l'hydrogène, et

R_1 ait une signification autre qu'un groupe phényle, p-tolyle ou p-chlorophényle lorsque

n signifie 0 et les autres substituants signifient l'hydrogène;

- 5 N. les composés de formules I, Ic et Ip, dans lesquelles les substituants sont tels que définis sous a) pour la formule I, en tenant compte des conditions indiquées pour chacune des formules;
- 10 O. les composés de formules I, Ic et Ip, dans lesquelles les substituants sont tels que définis sous b) pour la formule I, en tenant compte des conditions indiquées pour chacune des formules;
- P. les composés de formules I, Ic et Ip, dans lesquelles les substituants sont tels que définis sous c) pour la formule I;
- 15 Q. l'un quelconque des groupes de composés de formules I, Ic et Ip dans lesquelles au moins l'un des substituants R_5 et R_6 a une signification autre que l'hydrogène.

20 8.- Un dérivé tricyclique de la quinazolinone selon la revendication 1 ou 2, un médicament selon la revendication 3 ou une composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il s'agit de la 7-chloro-1-(p-chloro-benzyl)-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]quinazoline-5(1H)-one, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide

25 acceptable du point de vue pharmaceutique.

9.- La 7-chloro-1-(p-chloro-benzyl)-2,3-dihydro-imidazo[2,1-b]quinazoline-5(1H)-one, sous forme de base libre ou d'un sel d'addition d'acide,

30 10.- Produits et procédés en substance comme ci-dessus décrit avec référence aux exemples cités.

7 septembre 1982

William R. Wells